

URAD REPUBLIKE SLOVENIJE ZA INTELEKTUALNO LASTNINO

P o t r d i l o

C e r t i f i c a t e

REC- 20 APR 2004

WIPO

PCT

Urad Republike Slovenije za intelektualno lastnino potrjuje, da je priloženi dokument istoveten z izvirnikom patentne prijave, kot sledi:

Slovenian Intellectual Property Office hereby certifies that the document annexed hereto is a true copy of the patent application, as follows:

(22) Datum prijave (*Application Date*):

6.6.2003 (6.jun.2003)

(21) Številka prijave (*Application No.*):

P-200300138

(54) Naziv (*Title*):

Priprava amorfne kalcijeve soli atorvastatina

Za izdajo tega potrdila je bila plačana taksa v višini 255,00 SIT po prvi alineji tarifne številke 4 taksne tarife Zakona o upravnih taksah (Uradni list RS, št. 8/00 in nadaljnji).

Ljubljana, 13.4.2004

BEST AVAILABLE COPY




Janez Milač
viši svetovalec II




PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

ZAHTEVA ZA PODELITEV PATENTA

1. Naslov za obveščanje: Lek farmacevtska družba d.d. Verovškova 57, 1526 Ljubljana tel.: 580 25 46 faks: 568 21 23 šifra: AC	Potrdilo o prejemu prijave (izpolni urad) Datum vložitve prijave: 6.6.2003 Številka prijave: P-200300138 Žig urada in podpis:  Registrska številka:
2. Prijavitelj (priimek, ime in naslov, za pravne osebe firma in sedež): Lek farmacevtska družba d.d. Verovškova 57 1526 Ljubljana	
3. Zastopnik:	
4. Izumitelj (priimek, ime in naslov): Ljubo Antončič, Podmilščakova ulica 43, 1000 Ljubljana	
5. Naziv izuma: Priprava amorfnih kalcijeve soli atorvastatina	
6. Podatki o zahtevani prednostni pravici in podlagi zanjo:	
7. Dodatne zahteve: <input type="checkbox"/> prijava je za patent s skrajšanim trajanjem <input type="checkbox"/> predhodna objava patenta po preteku ____ mesecev <input type="checkbox"/> prijava je izločena iz prijave številka: _____	
8. Izjava: <input type="checkbox"/> izjava o skupnem predstavniku:	

9. Priloge:

- ☒ opis izuma, ki ima __11__ strani 2x
☒ patentni zahtevki (zahtevki), ki ima(jo) __5__ strani; število zahtevkov: __26__ 2x
☒ skice (če so zaradi opisa izuma potrebne); število listov: __2__ 2x
☒ povzetek 2x
☐ potrdilo o plačilu prijavnih pristojbin
☐ potrdilo o deponiranju biološkega materiala, če gre za izum, ki ga ni mogoče drugače opisati
☐ pooblastilo zastopniku
☐ generalno pooblastilo zastopniku je deponirano pri uradu pod št.: _____
☐ potrdilo o razstavi prednostni pravici
☐ podatki o drugih prijaviteljih
☐ podatki o drugih izumiteljih
☐ prikaz zaporedja nukleotidov ali aminokislin v opisu
☐ prijava je bila predhodno posredovana po faksu ali v elektronski obliki
☐

 REPUBLIKA SLOVENIJA MINISTRSTVO ZA GOSPODARSTVO URAD RS ZA INTELEKTUALNO LASTNINO	
Prejeto dne: 06-06-2003	Oseba oddaja: <input type="checkbox"/>
Podpis: _____	Oddano priporočeno dne: _____
Šifra: _____	Poštna številka: 10240


Lek d.d.
Alenka Košak

Priimek in ime ter podpis prijavitelja (zastopnika)

Podatki o drugih izumiteljih:

Dr. Gorazd Soršak, Lackova ulica 5, 2325 Kidričevo

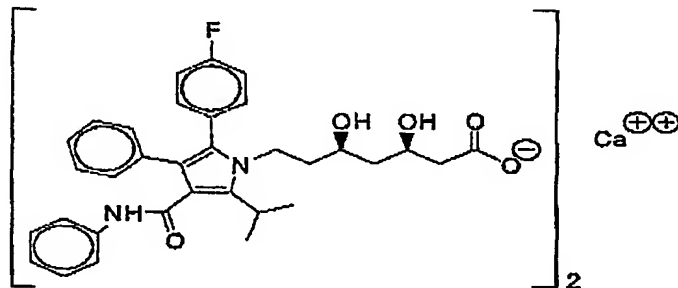
Dr. Anton Čopar, Staretov trg 1, 1275 Šmartho pri Litiji

Figure 1 consists of three diagrams labeled (a), (b), and (c), each showing a different arrangement of interlocking units. Diagram (a) shows a single chain of units where each unit is connected to its neighbors in a linear fashion. Diagram (b) shows two separate chains of units, each connected internally but not to the other chain. Diagram (c) shows a single, more complex network where units are interconnected in a non-linear, branching manner.

1

1

3

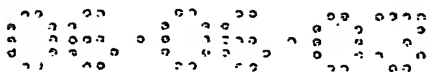


je poznana kot inhibitor 3-hidroksi-3-metilglutaril-koencima A reduktaze (HMG-CoA reduktaze), to je encima, ki katalizira intracelulamo sintezo holesterola. Tako so inhibitorji encima HMG-CoA reduktaze uporabni predvsem v zdravljenju hiperholesterolemije in hiperlipidemije.

Substanca atorvastatin je bila prvič opisana v ameriškem patentu US 4,681,893 z generično formulo, medtem ko je bila njena sol atorvastatin kalcij prvič opisana v ameriškem patentu US 5,273,995. Postopki za pripravo atorvastatina, njegovih soli in ključnih intermediatov so opisani v večih patentnih prijavah kot so npr. mednarodne objave WO 89/07598, WO 92/06968, WO 93/07115, WO 94/20492. Atorvastatin kot aktivna farmacevtska učinkovina navadno v obliki kalcijeve soli vstopa v farmacevtsko obliko, kot so tablete, kapsule, praški, in druge oblike oralnega vnosa zdravila.

Atorvastatin kalcij lahko obstaja v različnih kristalnih oblikah, ki so opisane v različnih patentnih prijavah, kot so npr. mednarodne objave WO 97/03958, WO 97/03959, WO 01/36384, WO 02/41834, WO 02/43732, WO 02/51804, WO 02/57229, WO 03/004470. Veliko število poznanih kristalnih oblik atorvastatin kalcija označuje dejstvo, da je substanca bolj ali manj stabilna v večih polimorfnih oblikah.

Poznano je, da se atorvastatin kalcij, pridobljen po različnih sinteznih poteh, obarja kot slabo kristalinična trdna snov, ki ima slabo definirano strukturo. Posledica tega so sorazmerno slabo ponovljivi postopki priprave končne substance glede na polimorfno obliko, kar pomeni, da so tako pripravljene farmacevtske učinkovine neprimerne za vgradnjo v farmacevtske oblike, ki zahtevajo strogo ponovljivost glede polimorfne oblike učinkovine.

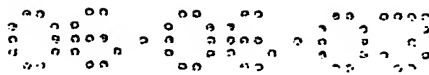


Postopki priprave amornega atorvastatin kalcija so opisani v različnih patentnih prijavah kot so WO 97/03960, WO 00/71116, WO 01/28999, WO 01/42209, WO 02/057228, WO 03/018547. Ti postopki potekajo preko predhodno izoliranega kristalnega atorvastatin kalcija ali nedefinirane mešanice kristalnega in amornega atorvastatin kalcija. Izolacija substance v kristalinični ali nekristalinični obliki in nadaljna amorfizacija predstavljata dvostopenjski sintezni proces, kar znižuje izkoristek celotnega postopka.

Postopki priprave nekristalnega atorvastatin kalcija brez vmesne izolacije trdnega produkta so opisani v mednarodnih prijavah WO 01/72706, WO 02/059087, WO 02/083638 in WO 02/083637. Navedene amorfne oblike niso popolnoma amorfne, ampak so to strukture z zametki kristalizacije, ki jih različni viri označujejo kot amorfne. V mednarodni patentni prijavi WO 03/018547 je opisan postopek priprave amornega atorvastatin kalcija iz laktonske oblike atorvastatina z vodnimi alkaljskimi ali zemljoalkaljskimi kovinskimi bazami, prednostno pa se uporablja kalcijev hidroksid.

Poznano je, da ima amorfna oblika posamezne farmacevtske učinkovine različne disolucijske značilnosti ter različno biorazpoložljivost v primerjavi s kristalnimi oblikami (Konno T., Chem. Pharm. Bull., 1990, 38:2003-2007). Za nekatere terapevtske indikacije je biorazpoložljivost eden ključnih parametrov pri določanju oblike farmacevtske učinkovine, ki vstopa v farmacevtsko obliko. Splošno je znano, da so farmacevtske učinkovine v amorfni obliki bolj topne oziroma se hitreje raztapljajo kot kristalinične. Prednost amorfne farmacevtske učinkovine pred kristalinično je še posebno izrazita pri slabo topnih substancah, kot je npr. atorvastatin kalcij, kar se izraža v večji biološki uporabnosti aktivne učinkovine.

Kratek opis slik



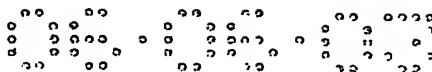
Slika 1 prikazuje rentgenski praškovni difraktogram kalcijeve soli atorvastatina, pridobljene po postopku, opisanem v izvedbenem primeru 1.

Slika 2 prikazuje rentgenski praškovni difraktogram kalcijeve soli atorvastatina, pridobljene po postopku, opisanem v izvedbenem primeru 2.

Opis rešitve tehničnega problema z izvedbenimi primeri

Zaradi predhodno omenjenih prednosti amorfnega atorvastatina, kot so boljša biorazpoložljivost in boljša topnost, obstaja stalna potreba po pripravi amorfnega atorvastatin kalcija v eni stopnji brez izolacije vmesnega trdnega produkta, kar prispeva tudi bistveno k znižanju proizvodnih stroškov. Ugotovili smo, da je v tem postopku ključni faktor izbor zmesi organskih topil, ki se uporablja v stopnji tvorbe kalcijeve soli atorvastatina, torej pred samim obarjanjem le-te. Presenetljivo smo ugotovili, da je atorvastatin kalcij kljub svoji ionski naravi dobro topen v zmesi cikličnega ogljikovodika, izbranega iz skupine cikloheksan, ciklopentan in metil cikloheksan in nehidroksilnega organskega topila, kot je npr. tetrahidrofuran in vode. Še posebno ugodno je dejstvo, da je v zmesi teh topil substanca bolj topna kot v vodni raztopini. Tako se lahko v stopnji priprave kalcijeve soli atorvastatina s pomočjo anorganskega vira kalcijevih ionov uporabi sistem toplil - ciklični ogljikovodik/nehidroksilno organsko topilo/voda, ne da bi prišlo do obarjanja manj topnih spojin, kot so kalcijeve anorganske soli ter natrijeve soli atorvastatina, ki nastane po naalkaljenju reakcijske zmesi z natrijevim hidroksidom.

Osnovni namen izuma je torej pripraviti amorfn obliko atorvastatin kalcija brez vmesne izolacije oz. obarjanja kristalnega ali nedefinirane mešanice kristalnega in amorfnega atorvastatin kalcija. Ta cilj se doseže tako, da tvorba kalcijeve soli atorvastatina poteka v zmesi topil in sicer cikličnega



ogljikovodika, ki je lahko cikloheksan, ciklopentan ali metil cikloheksan, nehidroksilnega organskega topila, kot je npr. tetrahidrofuran in vode vir kalcijevih ionov pa sta vodni raztopini kalcijevega acetata oz. kalcijevega klorida. V tej stopnji ne pride do obarjanja kalcijeve ali katerekoli druge soli atorvastatina. Kot ciklični ogljikovodiki se lahko uporabijo cikloheksan, ciklopentan ali metil cikloheksan v količinah, ki v zmesi z nehidroksilnim organskim topilom, kot je npr. tetrahidrofuran, in vodo zagotavljajo popolno topnost vseh komponent do zadnje stopnje sinteze, ko se atorvastatin kalcijeva sol obori iz raztopine z dodatkom topila, v katerem je produkt težko topen oz. netopen.

Nadaljni predmet izuma je priprava amorfne oblike atorvastatin kalcija po postopku, ki vključuje naslednje stopnje:

- a) Priprava nevtralne reakcijske zmesi, ki vsebuje natrijevo sol atorvastatina, raztopljeno v zmesi nehidroksilno organsko topilo, kot je npr. tetrahidrofuran, in voda v razmerju 8:1. Dobljena reakcijska zmes ima pH v območju med 6,5 in 8,0.
- b) Dobljeni raztopini se doda enkratni do dvakratni volumen cikličnega ogljikovodika glede na obstoječi volumen, izbranega iz skupine, ki obsega cikloheksan, ciklopentan in metil cikloheksan, prednostno cikloheksan in 0,5kratni do dvakratni volumen nasičene vodne raztopine natrijevega klorida glede na obstoječi volumen. Plasti se ločita v ločniku.
- c) K reakcijski zmesi predhodno pripravljenega atorvastatina, ki je raztopljen v organski plasti, se doda ekvivalentna ali prebitna količina vira kalcijevih ionov. Kot vir kalcijevih ionov se lahko uporabi vodna raztopina kalcijevega acetata ali kalcijevega klorida, prednostno kalcijevega acetata. V raztopini se tvori produkt atorvastatin kalcijeva sol.



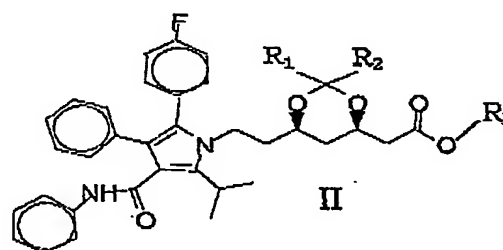
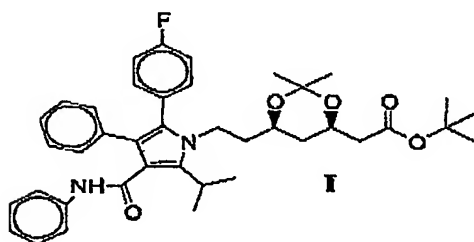
6

d) Izolacija atorvastatin kalcijeve soli poteka po doslej znanih in opisanih postopkih.

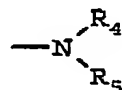
Priprava amorfne oblike atorvastatin kalcija v smislu izuma poteka brez vmesne izolacije kristalnega ali nedefinirane mešanice kristalnega in amornega atorvastatin kalcija. Prednost postopka je v tem, da zagotavlja farmacevtsko kvaliteto končnega produkta brez posebnega dodatnega čiščenja dobljene substance.

Natrijeva sol atorvastatina v smislu pričujočega izuma se lahko pripravi po kateremkoli postopku iz poznane tehnike.

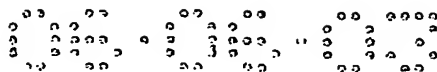
Prednostno se natrijeva sol atorvastatina v smislu pričujočega izuma pripravi po postopku, ki obsega raztapljanje spojine s formulo I ali II



kjer sta R_1 in R_2 lahko neodvisno vodik, alkil z enim do tremi ogljikovimi atomi, fenil, ali pa R_1 in R_2 skupaj tvorita $(-CH_2)_n$, pri čemer je lahko n 4 ali 5. R_3 je lahko alkil z enim do osmimi ogljikovimi atomi ali tri do šest členska cikloalkilna skupina. R_3 lahko predstavlja tert-butil, tert-amil ali α,α -dimetilbenzil. Skupino $O-R_3$ lahko zamenja tudi skupina s formulo:



R_4 in R_5 lahko neodvisno predstavljata



7

- alkil z enim do desetimi ogljikovimi atomi
- ciklopropil
- ciklobutil
- ciklopentil
- cikloheksil
- benzil ali fenil

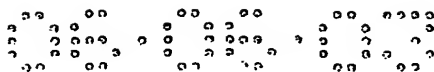
oziroma lahko skupaj tvorita

- $-(CH_2)_4-$
- $-(CH_2)_5-$
- $-(CH(R_6)-CH_2)_3-$
- $-(CH(R_6)-CH_2)_4-$
- $-(CH(R_6)-(CH_2)_2-CH(R_6))-$
- $-(CH(R_6)-(CH_2)_3-CH(R_6))-$
- $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$
- $-CH(R_6)-CH_2-O-CH_2-CH_2-$
- $-CH(R_6)-CH_2-O-CH_2-CH_2(R_6)-$

pri čemer predstavlja R_6 alkil z enim do štirimi ogljikovimi atomi in pri čemer R_4 in R_5 nista oba hkrati metil;

v nehidroksilnem topilu, kot je npr. tetrahidrofuran.

Dobljena raztopina se nakisa ter meša pri temperaturi med 5 in 40°C, prednostno pri sobni temperaturi, toliko časa, da s tenkoplastno kromatografijo ni več možno detektirati izhodne spojine s formulo I ali II. Nato se v raztopino dodaja baza, kot je npr. NaOH, dokler pH raztopine ni med 8,0 in 14,0, prednostno med 9,0 in 12,0. Dobljena raztopina se meša pri temperaturi med 5 in 40°C, prednostno pri sobni temperaturi. Reakcijski zmesi se previdno med močnim mešanjem dodaja kislina do pH v območju med 6,5 in 8,0, prednostno 7,8. Nastala reakcijska zmes vsebuje natrijevo sol atorvastatina.

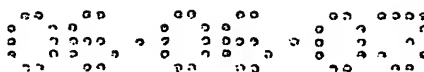


Dobljeni raztopini se doda glede na njen obstoječi volumen enkratni do dvakratni volumen cikličnega ogljikovodika, izbranega iz skupine, ki obsega cikloheksan, ciklopentan in metil cikloheksan in 0,5kratni do dvakratni volumen nasičene vodne raztopine natrijevega klorida glede na obstoječi volumen. Plasti se ločita v liju ločniku.

K reakcijski zmesi v zgornji plasti se doda ekvivalentna količina kalcijevih ionov oz. njihov prebitek. Kot vir kalcijevih ionov se lahko uporabi vodna raztopina kalcijevega acetata ali kalcijevega klorida, prednostno kalcijevega acetata. Reakcijska zmes se meša pri sobni temperaturi. Bistri fazi se ločita v ločniku. Organski fazi se doda sušilno sredstvo, kot je npr. magnezijev sulfat, ki se kasneje odstrani s filtracijo. Reakcijska zmes se nato koncentrira do mejne točke, ko je koncentrat še popolnoma bister, med tem procesom pa mora biti raztopina vedno popolnoma bistra.

Dobljenemu koncentratu se opcijsko dolije njegovemu obstoječemu volumnu dvakratni do šestkratni volumen topila, prednostno trikratni volumen topila, v katerem je atorvastatin dobro topen, t.j. npr. metanol, etanol ali propanol. Reakcijska zmes se nato koncentrira do mejne točke, ko je koncentrat še popolnoma bister, med tem procesom pa mora biti raztopina vedno popolnoma bistra.

Nato se opcijsko dolije 0,4kratni do 0,8kratni volumen topila glede na obstoječi volumen raztopine, prednostno 0,4kratni volumen topila, v katerem atorvastatin kalcij ni topen oz. je slabo topen. Kot topilo se lahko uporabi eter, prednostno diizopropil eter. Tako pripravljeno reakcijsko zmes med intenzivnim mešanjem zlijemo v štirikratni do osemkratni volumen istega topila (eter, prednostno diizopropil eter) glede na obstoječi volumen, prednostno petkratni volumen istega topila. Reakcijska zmes se meša na temperaturi od 10 do 30 °C, prednostno na sobni temperaturi. V tej stopnji



izpade oborina končnega produkta – amorfna atorvastatin kalcijeva sol. Po odstranitvi topila s filtriranjem in obdelavo produkta se atorvastatin kalcijeva sol posuši v vakuumu pri temperaturi od 35 do 45 °C.

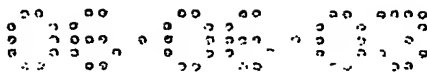
Nadaljni predmet izuma je farmacevtska sestava in oblika, ki vsebuje amorfen atorvastatin kalcij, pridobljen po predmetnem izumu, ter farmacevtsko sprejemljive dodatke. Prednost atorvastatin kalcija, pridobljenega po predmetnem izumu je v tem, da aktivne substance pred uporabo v farmacevtski industriji ni potrebno dodatno čistiti. Farmacevtska oblika je lahko v obliki tablet, kapsul, praškov, vrečk, sirupov ali suspenzije za oralno, parenteralno, rektalno, transdermalno ali nazalno uporabo. Farmacevtska oblika se lahko pripravi po konvencionalnih postopkih, ki so poznani v stanju tehnike.

Amorfen atorvastatin kalcij pripravljen po postopku v smislu izuma se uporablja za pripravo zdravila za zdravljenje bolezni izbranih iz skupine, ki jo sestavljajo dislipidemija, hiperlipidemija, hiperholesterolemija, ateroskleroza, arterioskleroza, kardiovaskularne bolezni, koronarne arterijske bolezni, koronarne srčne bolezni, motnja krvnega obtoka, vnetne bolezni, bolezni kosti, motnje procesiranja proteina amiloidnega beta prekursorja kot Alzheimerjeva bolezen ali Downov sindrom.

Izum pojasnjujeta, vendar nikakor ne omeujeta, naslednja izvedbena primera:

Primer 1

8.74 g tert-butil (6-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-izopropil-3-fenil-4-fenilkarbamoilpirol-1-il]-etil}-2,2-dimetil-[1,3]dioksan-4-il)-acetata topimo v 70 ml tetrahidrofurana, dodamo 10 ml 10% klorovodikove kisline in raztopino mešamo pri sobni



temperaturi 15 ur. Dodamo 2,4 g trdnega natrijevega hidroksida in mešamo nadaljne 3 ure. Reakcijski zmesi naravnamo pH na 7,8 s 5N raztopino klorovodikove kisline pri sobni temperaturi. Dobljeni raztopini dodamo 70 ml cikloheksana in 30 ml nasičene vodne raztopine natrijevega klorida. Ločimo plasti.

Organski fazi dodamo med intenzivnim mešanjem raztopino 1.52g $\text{Ca}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ v 20 ml vode. Dobljeni dvofazni sistem mešamo 1h pri 30°C in ločimo plasti.

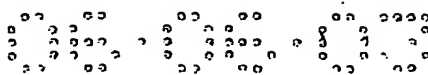
Organsko fazo sušimo z MgSO_4 , uparimo na volumen cca 60 ml.

Dobljeno raztopino dodajamo med intenzivnim mešanjem v 200 ml diizopropil etra. Mešamo 1 uro ter filtriramo, digeriramo s 100 ml dietil etra in izpadlo oborino spiramo s trikrat po 20 ml dietil etra. Sušimo v vakuumu cca 1 mbar pri 45° C preko noči.

Dobimo 7,08 g amorfnih kalcijeve soli atorvastatina.

Primer 2:

8,47 g tert-butil (6-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-izopropil-3-fenil-4-fenilkarbamoi]piro-1-il]-etil}-2,2-dimetil-[1,3]dioksan-4-il)-acetata topimo v 70 ml tetrahidrofurana, dodamo 10 ml 10% klorovodikove kisline in raztopino mešamo pri sobni temperaturi 15 ur. Dodamo 2,4 g trdnega natrijevega hidroksida in mešamo nadaljne 3 ure. Reakcijski zmesi naravnamo pH na 7,8 s 5N raztopino klorovodikove kisline pri sobni temperaturi. Dobljeni raztopini dodamo 70 ml cikloheksana in 30 ml nasičene vodne raztopine natrijevega klorida. Ločimo plasti.



Zgornji plasti dodamo med intenzivnim mešanjem raztopino 1.52g $\text{Ca}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ v 20 ml vode. Dobljeni dvofazni sistem mešamo 1h pri 30°C in ločimo plasti.

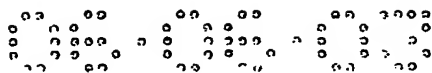
Organsko fazo sušimo z MgSO_4 , odfiltriramo MgSO_4 in uparimo na volumen cca 50 ml, dodamo 100 ml metanola in 0.874 g aktivnega oglja. Zmes mešamo 1h in odfiltriramo aktivno oglje. Koncentriramo na volumen cca 20 ml.

Bistremu koncentratu dodamo 10 ml diizopropil etra. Dobljeno raztopino dodajamo med intenzivnim mešanjem v 200 ml diizopropil etra. Mešamo 1 uro ter filtriramo, digeriramo s 100 ml dietil etra in izpadlo oborino spiramo s trikrat po 20 ml dietil etra. Sušimo v vakuumu cca 1 mbar pri 45° C preko noči.

Dobimo 5,83 g amorfnih kalcijeve soli atorvastatina.

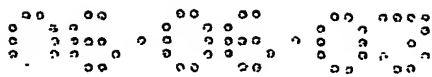
Dobljena vzorca amorfnih atorvastatin kalcijeve soli sta bila analizirana z rentgensko praškovno analizo in imata rentgenska praškovna difraktograma, kot sta prikazana na slikah 1 in 2.

Praškovna difraktograma vzorca sta bila posneta na rentgenskem praškovnem difraktometru Philips PW1710 (refleksijska geometrija). Uporabljen je bil standardni nosilec vzorcev. Vzorca sta bila shranjena, postavljena v nosilec in snemana pri sobni temperaturi. Aplikirana je bila CuK α radiacija (30 mA, 40 kV, $\lambda = 1,5406\text{\AA}$) v kotnem območju 2 do 37° 2 θ , s korakom 0,04° in integracijskim časom 1s za vsak korak. Variabilne reže so bile nastavljene na 6 mm osvetlitve vzorca, sprejemna reža pa je bila široka 0,4 mm.



PATENTNI ZAHTEVKI

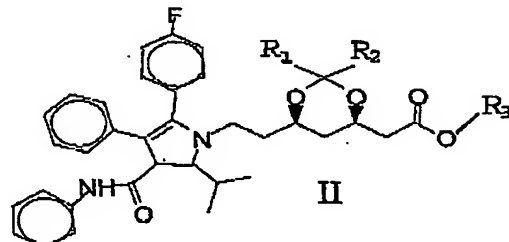
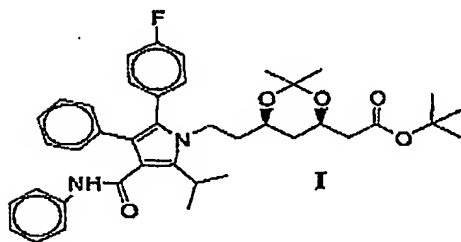
1. Postopek priprave amorfnega atorvastatin kalcija, ki obsega pripravo kalcijeve soli atorvastatina v zmesi topil, ki vsebuje ciklični ogljikovodik, nehidroksilno organsko topilo in vodo in pri kateri je vir kalcijevih ionov izbran iz skupine, ki obsega kalcijev acetat in kalcijev klorid.
2. Postopek priprave amorfnega atorvastatin kalcija po zahtevku 1, označen s tem, da je nehidroksilno organsko topilo tetrahidrofuran.
3. Postopek priprave amorfnega atorvastatin kalcija po zahtevku 1, označen s tem, da je ciklični ogljikovodik izbran iz skupine, ki obsega ciklopentan, cikloheksan in metil cikloheksan.
4. Postopek priprave amorfnega atorvastatin kalcija po zahtevku 3, označen s tem, da je ciklični ogljikovodik cikloheksan.
5. Postopek priprave amorfnega atorvastatin kalcija po zahtevku 3, označen s tem, da je ciklični ogljikovodik ciklopentan.
6. Postopek priprave amorfnega atorvastatin kalcija po zahtevku 3, označen s tem, da je ciklični ogljikovodik metil cikloheksan.
7. Postopek priprave amorfnega atorvastatin kalcija, ki obsega:
 - a) pripravo nevtralne reakcijske zmesi, ki vsebuje natrijevo sol atorvastatina,
 - b) dodajanje cikličnega ogljikovodika, izbranega iz skupine, ki obsega cikloheksan, ciklopentan in metil cikloheksan
 - c) dodajanje ekvivalentne ali prebitne količine vira kalcijevih ionov, izbranega iz skupine, ki obsega kalcijev acetat in kalcijev klorid,



d) izolacijo atorvastatin kalcija.

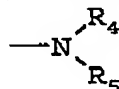
8. Postopek priprave amornega atorvastatin kalcija po zahtevku 7, pri katerem se nevtralna reakcijska zmes, ki vsebuje natrijevo sol atorvastatina, pripravi po postopku, ki obsega:

a1) raztapljanje spojine s formulo I ali II



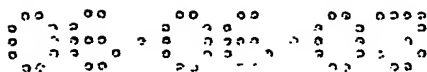
kjer sta R_1 in R_2 lahko neodvisno vodik, alkil z enim do tremi ogljikovimi atomi, fenil, ali pa R_1 in R_2 skupaj tvorita $(-CH_2)_n$, pri čemer je lahko n 4 ali 5, R_3 je lahko alkil z enim do osmimi ogljikovimi atomi ali tri do šest členska cikoalkilna skupina,

skupino $O-R_3$ lahko zamenja tudi skupina s formulo:



pri čemer R_4 in R_5 lahko neodvisno predstavljata alkil z enim do desetimi ogljikovimi atomi, ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil, cikloheksil, benzil ali fenil oziroma lahko skupaj tvorita: $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH(R_6)-CH_2)_3-$, $-(CH(R_6)-CH_2)_4-$, $-(CH(R_6)-(CH_2)_2-CH(R_6))-$, $-(CH(R_6)-(CH_2)_3-CH(R_6))-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$, $-CH(R_6)-CH_2-O-CH_2-CH_2-$, $-CH(R_6)-CH_2-O-CH_2-CH_2(R_6)-$, pri čemer predstavlja R_6 alkil z enim do štirimi ogljikovimi atomi pri čemer R_4 in R_5 ne smeta biti oba metil;

v nehidroksilnem topilu,



a2) pripravo natrijeve soli atorvastatina v nevtralni reakcijski zmesi.

9. Postopek priprave amorfnega atorvastatin kalcija po zahtevku 8, označen s tem, da je nehidroksilno topilo tetrahidrofuran.
10. Postopek priprave amorfnega atorvastatin kalcija po zahtevku 7 in/ali 8, označen s tem, da ima nevtralna reakcijska zmes, ki vsebuje natrijevo sol atorvastatina, pH med 6,5 in 8,0.
11. Postopek priprave amorfnega atorvastatin kalcija po zahtevku 7 in/ali 8, označen s tem, da je ciklični ogljikovodik izbran iz skupine, ki obsega cikloheksan, ciklopentan in metil cikloheksan.
12. Postopek priprave amorfnega atorvastatin kalcija po zahtevku 11, označen s tem, da je ciklični ogljikovodik cikloheksan.
13. Postopek priprave amorfnega atorvastatin kalcija po zahtevku 11, označen s tem, da je ciklični ogljikovodik ciklopentan.
14. Postopek priprave amorfnega atorvastatin kalcija po zahtevku 11, označen s tem, da je ciklični ogljikovodik metil cikloheksan.
15. Postopek priprave amorfnega atorvastatin kalcija po zahtevku 7 in/ali 8, označen s tem, da se ciklični ogljikovodik doda v količini od enkrat do dvakrat glede na obstoječi volumen raztopine.
16. Postopek priprave amorfnega atorvastatin kalcija po zahtevku 7 in/ali 8, označen s tem, da se hkrati z dodatkom cikličnega ogljikovodika doda tudi 0,5kratna do dvakratna količina nasičene vodne raztopine natrijevega klorida glede na obstoječi volumen raztopine.

17. Postopek priprave amorfnega atorvastatin kalcija po zahtevku 7 in/ali 8, označen s tem, da izolacija atorvastatin kalcija obsega opsijski dodatek topila, v katerem je atorvastatin kalcij slabo topen.
18. Postopek priprave amorfnega atorvastatin kalcija po zahtevku 17, označen s tem, da je topilo, v katerem je atorvastatin kalcij slabo topen, eter.
19. Postopek priprave amorfnega atorvastatin kalcija po zahtevku 17, označen s tem, da je topilo, v katerem je atorvastatin kalcij slabo topen, diizopropil eter.
20. Postopek priprave amorfnega atorvastatin kalcija po zahtevku 7 in/ali 8, označen s tem, da izolacija atorvastatin kalcija opsijsko obsega:
- a) dodatek topila, v katerem je atorvastatin kalcij dobro topen,
 - b) dobljena zmes se skoncentrira (t.j. upari na manjši volumen)
 - c) dodatek topila, v katerem je atorvastatin kalcij slabo topen in zato izpade iz reakcijske zmesi
21. Postopek priprave amorfnega atorvastatin kalcija po zahtevku 20, označen s tem, da je topilo, v katerem je atorvastatin kalcij dobro topen, izbrano iz skupine, ki obsega metanol, etanol in propanol.
22. Postopek priprave amorfnega atorvastatin kalcija po zahtevku 21, označen s tem, da je topilo, v katerem je atorvastatin kalcij dobro topen, metanol.

- ST. ODD/SPR0306 S.019

POVZETEK

Pričujoči izum se nanaša na postopek priprave amorfnega atorvastatin kalcija brez vmesne izolacije kristalnega ali nedefinirane mešanice kristalnega in amorfnega atorvastatin kalcija. Tvorba kalcijeve soli atorvastatina poteka v zmesi nehidroksilnega organskega topila, cikličnega ogljikovodika in vode, vir kalcijevih ionov pa sta lahko vodni raztopini kalcijevega acetata ali kalcijevega klorida.

1/2

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images
problems checked, please do not report the
problems to the IFW Image Problem Mailbox**